

Aus der Strahlenklinik und Poliklinik des
Universitätsklinikums Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Felix

⁵⁷Co- UND *J-BLEOMYCIN
IM EHRLICH-CA.-TUMORMODELL DER MAUS
TUMORANREICHERUNG, ORGANVERTEILUNG
GANZKÖRPERRETENTION UND STABILITÄT

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Paul Sueck
aus Coesfeld

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546607_0035

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus der Strahlenklinik und Poliklinik des
Universitätsklinikums Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Felix

^{57}Co - UND ^3J -BLEOMYCIN IM EHRlich-CA.-TUMORMODELL
DER MAUS. TUMORANREICHERUNG, ORGANVERTEILUNG,
GANZKÖRPERRETENTION UND STABILITÄT

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Paul Sueck
aus Coesfeld

Referent: Prof. Dr. med. U. Haubold

Korreferent: Prof. Dr. Koppenhagen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 05.07.1983

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Historische Entwicklung der szintigraphischen Tumordiagnostik	1
1.2.	Prinzipien der Tumorszintigraphie	1
1.3.	Tumorszintigraphie mit markiertem Bleomycin	3
1.4.	Ziel der vorliegenden Arbeit	4
2.	Material und Methode	6
2.1.	Radionuklide	6
2.2.	Bleomycin	6
2.3.	Markierung	6
2.4.	Tiere und Tumoren	7
2.5.	Bestimmung der Organverteilung von ^{57}Co - und ^{125}J -Bleomycin	8
2.6.	Bestimmung der Ganzkörperretention von ^{57}Co - und ^{131}J -Bleomycin	9
2.7.	Stabilität der ^{131}J -Bleomycin-Markierung	10
2.7.1.	In-vitro-Stabilität	10
2.7.2.	In-vivo-Stabilität	10
3.	Ergebnisse	13
3.1.	Organaktivitätsverteilung von ^{57}Co - und ^{125}J -Bleomycin	13
3.1.1.	Tumor/Organ-Quotienten	20
3.1.2.	Szintigramme einer Tumormaus nach ^{57}Co -Bleomycin-Injektion	26
3.2.	Ganzkörperretention nach ^{57}Co - und ^{131}J -Bleomycin-Injektion	26
3.3.	Stabilität der ^{131}J -Bleomycin-Präparation	28
3.3.1.	In-vitro-Stabilität	28
3.3.2.	In-vivo-Stabilität	28

4.	Diskussion	31
5.	Zusammenfassung	37
6.	Literatur	38
7.	Lebenslauf	

1. Einleitung

In den amtlichen Todesursachenstatistiken der letzten Jahre stehen die malignen Erkrankungen (ICD 140-199) als Todesursache mit 22% hinter den Erkrankungen des Kreislaufsystems an zweiter Stelle (101). Auch aus diesem Grund nimmt die Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen in der Nuklearmedizin einen zunehmend größeren Raum ein.

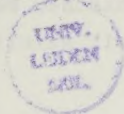
1.1. Historische Entwicklung der szintigraphischen Tumordiagnostik

Die Suche nach Radiopharmazeutika, die eine Anreicherung in Tumoren zeigen, begann 1940, nachdem man entdeckte, daß radioaktiver Phosphor eine gewisse Anreicherung in Tumoren zeigte. In der Folgezeit wurde eine Vielzahl von Radionukliden und markierten Substanzen auf ihre Tumoraффinität geprüft, wobei das ^{67}Ga -Citrat -in trägerfreier Form- auf dem Sektor der universellen Tumordiagnostika mit positiver Anreicherung die größte praktische Bedeutung besitzen dürfte, und auch bzgl. seiner Pharmakokinetik und in Ansätzen bzgl. seines Anreicherungsmechanismus als am weitesten erforscht angesehen werden kann (1,103). Die Erfolge auf der Suche nach geeigneten Substanzen zur positiven Tumorszintigraphie waren jedoch relativ gering, da trotz vieler Bemühungen bisher keine qualitativen Unterschiede im Stoffwechsel von maligner und normaler Zelle gefunden wurden. Damit fehlt auch die Grundlage für die Entwicklung von Substanzen, die eine selektive Anreicherung in Tumoren zeigen.

1.2. Prinzipien der Tumorszintigraphie

Allgemein formuliert beruht die szintigraphische Tumordiagnostik auf dem Prinzip einer Aktivitätsanreicherung oder Aktivitätsaussparung des Tumors im Vergleich zum benachbarten Gewebe. Die Einteilung der tumorszintigraphischen Methoden erfolgt noch diesem Prinzip:

Die negative Tumorszintigraphie beruht auf dem Ausfall der spezifischen Organfunktion in einem sonst gleichmäßig



speichernden Organ. Beispiele hierfür sind die Leberszintigraphie mit markierten Kolloiden, die Nierenszintigraphie mit ^{131}J -Hippursäure, die Milzszintigraphie mit ^{51}Cr markierten und wärmegeschädigten Erythrozyten und neuerdings auch die Myocardszintigraphie mit $^{201}\text{Thallium}$ bei der koronaren Herzkrankheit (21).

Unter positiver Tumorszintigraphie mit absoluter Anreicherung versteht man eine Tumoranreicherung, die größer ist als die maximale Blutaktivität. Dieses wird in der Praxis selten beobachtet, weil hierzu ein aktiver Transportmechanismus bzw. eine stark erhöhte Umsatzrate Voraussetzung ist. Beobachtet wird eine absolute Tumoranreicherung eigentlich nur bei differenzierten follikulären Schilddrüsenkarzinomen nach Applikation von Radiojod, selten bei der Skelettszintigraphie mit Strontium oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierten Phosphorverbindungen bei gesteigerter Osteoblastentätigkeit (16,51).

Eine relative Tumoranreicherung liegt dann vor, wenn bei positiver Tumorszintigraphie die Tumoraktivität zu keinem Zeitpunkt höher ist als die maximale Blutaktivität. Fast alle Radiopharmazeutika, mit denen eine positive Tumordarstellung versucht wird, sind hier einzuordnen. Auch die Tumorszintigraphie mit markiertem Bleomycin gehört zu dieser Kategorie.

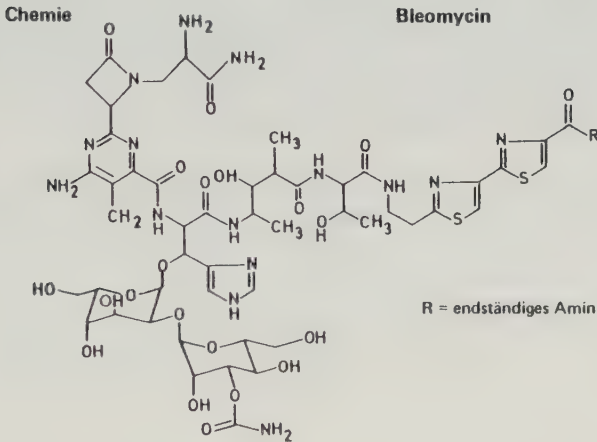
Grundsätzlich liefert die positive Tumorszintigraphie aus physikalischen und meßtechnischen Gründen bessere Ergebnisse als die negative (15,42).

Das Ziel, auch kleinere Tumoren (kleiner als 2 cm Durchmesser) zur Darstellung zu bringen, ist bei der heutigen Technik mittels Gamma-Kamera und hochauflösenden Kollimatoren nur noch durch eine Steigerung der Aktivitätsanreicherung zu erreichen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Ultraschall-Echographie und die Computer-Tomographie hingewiesen, die aufgrund ihrer technischen Weiterentwicklung heute in der Tumordiagnostik mit szintigraphischen Methoden konkurrieren (97).

1.3. Tumorszintigraphie mit markiertem Bleomycin

Bleomycin (Bleo) wurde erstmals 1966 von UMEZAWA und Mitarb. aus *Streptomyces verticillus* isoliert (110,111). Chemisch sind mit dem Begriff Bleo eine Reihe ähnlicher Glycopeptide gemeint; die Grundstruktur ist in Abb. 1 wiedergegeben (108). Bisher wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Seitenketten isoliert.



Grundstruktur des Bleomycin

(aus: Bleomycinum – Zytostatikum aus der Gruppe der Antibiotika,
H. MACK, Illertissen, 2. Auflage, Okt. 1976)

Abb. 1

Bleo besitzt antibiotische und zytostatische Eigenschaften, dessen Wirkungsmechanismus beruht im wesentlichen auf eine Hemmung der DNA-Synthese (75). In begrenztem Umfang hat Bleo als Zytostatikum zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen Eingang in die Klinik gefunden (2,28,95).

Natives Bleo enthält in Chelatform gebundenes Kupfer (110). 1971 berichteten RENAULT et. al. über eine relativ stabile chelatartige Markierung von kupferfreiem Bleo mit ^{57}Co (92). 1972 veröffentlichten NOUEL et. al. erste Untersuchungen mit ^{57}Co -Bleo als Tumorlokalisationsdiagnostikum (76).

Obwohl in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen gute Erfolge mit ^{57}Co -Bleo als universellem Tumorlokalisationsdiagnostikum erzielt wurden (19,32,34,38,46,48,57,64,87,89,90,107,112), konnte es nicht in der Klinik eingesetzt werden. Die lange physikalische Halbwertszeit von ^{57}Co bringt eine Reihe von Problemen: Die Beseitigung der ausgeschiedenen Aktivität und das Kontaminationsrisiko schränken die Brauchbarkeit erheblich ein.

Folglich waren seit 1972 die Bemühungen darauf gerichtet, Bleo mit einem Radionuklid kürzerer physikalischer Halbwertszeit zu markieren, das brauchbare Strahlungsqualitäten besitzt und eine ähnlich gute Tumoranreicherung zeigt. So wurden tierexperimentelle und zum Teil auch klinische Untersuchungen mit ^{111}In (3,23,31,43,52,61,70,71,83,99,117), ^{67}Ga , ^{59}Fe (31), ^{51}Cr (117), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (62,74,94,105,117), ^{67}Cu (94), ^{140}La , ^{153}Sm und ^{169}Yb (91) markiertem Bleo durchgeführt. Die Autoren kamen aber im wesentlichen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß diese Markierungen eine bedeutend weniger gut Tumoranreicherung besitzen als ^{57}Co -Bleo.

1.4. Ziel der vorliegenden Arbeit

In neueren Veröffentlichungen wird über tierexperimentelle Untersuchungen zur Tumoraaffinität von radiojodmarkiertem Bleo berichtet (9,10,18,55,56,65,114). ^{131}J besitzt zum Zweck der Szintigraphie vorteilhafte physikalische Eigenschaften. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind bzgl. der Tumoranreicherung sehr widersprüchlich. Des weiteren fehlen noch wesentliche pharmakokinetische Daten. In vorliegender Arbeit soll die Tumoranreicherung und Aktivitätsverteilung sowie die Ganzkörperretention von $^{*}\text{J}$ -markiertem

Bleo mit der von ^{57}Co -Bleo an Tumormäusen verglichen werden.
Zusätzlich soll die in-vitro- und in-vivo-Stabilität von
jodmarkiertem Bleo untersucht werden.

2. Material und Methode

2.1. Radionuklide

^{57}Co wurde als trägerfreies $^{57}\text{CoCl}_2$ in 0,5n HCl, ^{125}J und ^{131}J wurden als trägerfreies Na^{125}J bzw. Na^{131}J in 0,1n NaOH bezogen (Amersham-Buchler, Braunschweig).

2.2. Bleomycin

Bleo wurde in kupferfreier, lyophilisierter Form geliefert (Fa. Mack, Illertissen). Es bestand nach Angaben des Herstellers zu 55-70% aus Bleo A_2 , 25-32% Bleo B_2 , weniger als 7% Bleo A_2' , und weniger als 1% Bleo B_4 .

2.3. Markierung

Die Bleo-Markierung mit ^{57}Co folgte der nach VAN DE POLL et.al. modifizierten Methode (86): zu 2 ml $^{57}\text{CoCl}_2$ in 0,5n HCl werden 15 mg Bleo (in 2 ml physiol. NaCl gelöst) gegeben. Dann werden 2 ml 1m Na-Acetat-Puffer und 1 ml 1n NaOH unter heftigem Rühren zugeführt. Das End-pH lag zwischen 5 und 6. Nach Sterilfiltration lag die injektionsfähige Lösung vor. ^{57}Co soll dabei chelatartig an die Stelle des Bleo-Moleküls (N_1 des Pyrimidin- und N_1 des Imidazol-Anteiles) eingelagert werden, die in der nativen Form durch Kupfer besetzt ist (8,49,92).

Die Markierung mit Radiojod folgt der Jod-Monochlorid-Methode (22,36). 15 mg Bleo werden mit 1,5 ml isotonischem Phosphat-Puffer (pH 7,5) gelöst und hierzu wird das Na^*J gegeben. Unter Rühren werden dann 2 ml einer 5µm JCl-Lösung nach Mc FARLANE (22) zugegeben und 1 Stunde im Magnetrührer gerührt. Dann wird ein Tropfen einer 1m $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben. Die Zugabe von Natriumthiosulfat-Lösung bewirkt eine Reduktion und Lösung der lockeren $^*\text{J}$ -Bleo-Markierungen, so daß nur die relativ stabilen $^*\text{J}$ -Bleo-Bindungen verbleiben. Nach dem Rühren wird die Lösung über 5 ml Cl^- -beladenes Amberlite IRA 400 gegeben, wobei nicht Bleo-gebundenes $^*\text{J}$ in der Ionenaustauschersäule retiniert wird.

Nach Sterilfiltration ist die Lösung injektionsfähig. Der Bindungscharakter dieser Jod-Markierung ist nicht vollends geklärt. Bisher wurde eine kovalente Bindung des Jod am Histidin-Teil des Bleo-Moleküls angenommen (73). Neuere Untersuchungen von VOS et. al. (114) lassen Zweifel an dieser Annahme entstehen.

Durch Verdünnung mit physiologischer NaCl wurden die markierten Lösungen auf die gewünschte Bleo-Konzentration gebracht. Die radiochemische Reinheit der Markierungen wurde mittels Elektrophorese (Methode siehe unten) überprüft. Beim ^{57}Co -Bleo war mit dieser Methode kein freies ^{57}Co nachweisbar, beim $^*\text{J}$ -Bleo betrug die radiochemische Reinheit 97-98%.

2.4. Tiere und Tumoren

Als Versuchstiere wurden CF-1 Mäuse (25-30 g) benutzt. Bei ihnen wurde durch s.c. Transplantation von Ehrlich-Ca.-Zellen das Wachstum eines soliden Tumors erreicht. Das Ehrlich-Ca. ist seinem Ursprung nach ein spontanes Mamma-Adeno-Ca. der weiblichen Maus (17,35). Das Angehen und Wachstum dieses Tumors ist sowohl in solider als auch in Ascites-Form nicht nur auf CF-1 Mäuse begrenzt, sondern auch bei anderen Mäusestämmen z.B. Swiss-Maus, DDN-Maus möglich. Neuere Untersuchungen zeigen, daß das Ehrlich-Ca. einen hyperdiploiden Chromosomensatz (meist 43 Chromosomen) enthält, wobei deren Bandenstruktur stark variiert (96).

Um geschlechtsgebundene Faktoren, die das Wachstum des Tumors hemmen könnten (z.B. Hormone) auszuschließen, wurden ausschließlich weibliche CF-1 Mäuse benutzt.

Zur Bildung eines soliden Tumors wurde den Mäusen 10 Tage vor Bleo-Applikation 0,25 ml einer Zellsuspension aus Ehrlich-Ca.-Zellen s.c. im Nacken injiziert. Die Herstellung dieser Zellsuspension geschah wie folgt: Das 10 Tage alte solide Ehrlich-Ca. (Gewicht ca. 0,7 g) wurde im Mörser unter Zugabe von 3 ml physiologischer NaCl zerkleinert und anschließend filtriert. Dieses geschah unter aseptischen

Kautelen. Abb. 2 zeigt eine CF-1 Maus 14 Tage nach Tumortransplantation.



Abb. 2: CF-1 Maus 14 Tage nach Tumortransplantation

2.5. Bestimmung der Organverteilung von ^{57}Co - und ^{125}J -Bleomycin

Nach 10 Tagen Tumorstadium wurde den Mäusen simultan 0,07 mg ^{57}Co -Bleo und 0,07 mg ^{125}J -Bleo in einem Volumen von 0,15 ml mittels arretierbarer Mikroliterspritze in die Schwanzvene injiziert. Die Schilddrüse wurde nicht geplummert. Nach 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden wurden die Mäuse in Äthernarkose getötet und präpariert. Gleich nach der Präparation erfolgte die Gewichtsbestimmung der Organe im feuchten Zustand.

Zur Herstellung eines Aliquot wurde die injizierte Dosis im Meßkolben auf 100 ml aufgefüllt und 1 ml hiervon als Aliquot mit den Organen im Autogamma-Bohrloch-Meßgerät mit ^{57}Co - und ^{125}J -Fenster gemessen.

Zuvor wurde die gegenseitige Einstrahlung mit Hilfe der benutzten Radionuklide bestimmt. ^{57}Co strahlte mit 5,51% der Zählrate des ^{57}Co -Fenster ins ^{125}J -Fenster ein. Beim ^{125}J betrug die Einstrahlung im ^{57}Co -Fenster weniger als 1%. Aus theoretischen Erwägungen dürfte ^{125}J aufgrund seiner niedrigen Strahlungsenergie (35 keV) nicht ins ^{57}Co -Fenster (Messung der 122 keV-Strahlung mittels Impulshöhenanalysator) einstrahlen. Da dies dennoch der Fall ist, läßt darauf schließen, daß unser ^{125}J -Präparat geringgradig durch andere Strahler (z.B. ^{126}J) verunreinigt war. Die Einstrahlung von ^{57}Co in das ^{125}J -Fenster wurde rechnerisch berücksichtigt, die von ^{125}J in das ^{57}Co -Fenster wurde vernachlässigt.

Sämtliche Messungen, auch die weiter unten beschriebenen, erfolgten unter Berücksichtigung der Umgebungsstrahlung. Die physikalische Halbwertszeit der Nuklide (^{57}Co : 267 d, ^{125}J : 60 d) wurde bei der Organaktivitätsbestimmung vernachlässigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Prozent der injizierten Dosis pro Gramm Organgewicht (% Dosis/g).

Die Vollständigkeit der Injektion wurde gleich nach der Bleo-Applikation durch Ganzkörpermessung überprüft, die Injektionsqualität durch Messung der Schwanzaktivität.

2.6. Bestimmung der Ganzkörperretention von ^{57}Co - und ^{131}J -Bleomycin

Zur Bestimmung der Ganzkörperretention wurde den Tumormäusen ca. 0,07 mg ^{57}Co -Bleo oder ca. 0,07 mg ^{131}J -Bleo in die Schwanzvene injiziert. Die Ganzkörperaktivität wurde gleich nach der Injektion und 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden p.i. in konstanter Meßgeometrie am Funktionsmeßplatz mittels 122 keV- bzw. 366 keV-Strahlung gemessen. Der Funktionsmeßplatz war zu diesem Zweck mit zwei gegenüber postierten NaJ-Kristallen mit zylindrischen Kollimatoren ausgestattet. Die Harnblase der Tiere wurde vor der Messung durch Ausdrücken

jeweils entleert. Die physikalische Halbwertszeit von ^{131}J wurde berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Prozent der injizierten Dosis (% Dosis).

2.7. Stabilität der ^{131}J -Bleomycin-Markierung

2.7.1. In-vitro-Stabilität

Zur Prüfung der in-vitro-Stabilität der ^{131}J -Markierung wurde das injektionsfähige ^{131}J -Bleo in physiologischer NaCl bei 37°C inkubiert und gleich nach der Markierung sowie nach 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden Inkubation mittels Elektrophorese auf radiochemische Reinheit überprüft.

Die Elektrophorese als Methode zur Trennung von Radionuklid und markiertem Bleo separiert zwar nur unzureichend die unterschiedlichen Glycopeptide des Bleo, trennt aber gut das Radionuklid vom markiertem Bleo. Als Träger dienten Zellulose-Acetat-Streifen, als Pufferlösung wurde für J-Bleo Na-Barbitalpuffer (pH 8,6; 0,07m), für ^{57}Co -Bleo wurde Na-Acetatpuffer (pH 5,6; 0,05m) benutzt. Die Laufzeit betrug für J-Bleo 30 Minuten, die angelegte Spannung 240 V, bzw. 40 Minuten bei 260 V für ^{57}Co -Bleo.

Die Auswertung erfolgte mittels Dünnschichtscanner. Nach dem Schreiben der Aktivitätskurve wurden die Aktivitätsbanden in ganzer Breite auf dem Zellulose-Acetatstreifen markiert, ausgeschnitten und im Bohrloch-Kristall gemessen. Dieses einfache methodische Vorgehen war möglich, weil die Banden keine Überlagerungen zeigten. Abb. 3 und 4 zeigen beispielhaft Elektropherogramme von ^{57}Co -Bleo und ^{131}J -Bleo.

2.7.2. In-vivo-Stabilität

Als Maß für die Abschätzung der in-vivo-Stabilität der ^{131}J -Bleo-Markierung wurde die ^{131}J -Anreicherung in der Schilddrüse gewählt. Hierzu wurde zunächst die normale Jodaufnahme der Schilddrüse bestimmt: Nach i.v. Injektion von ca. 1 uCi trägerfreiem Na ^{131}J wurden die Tumormäuse

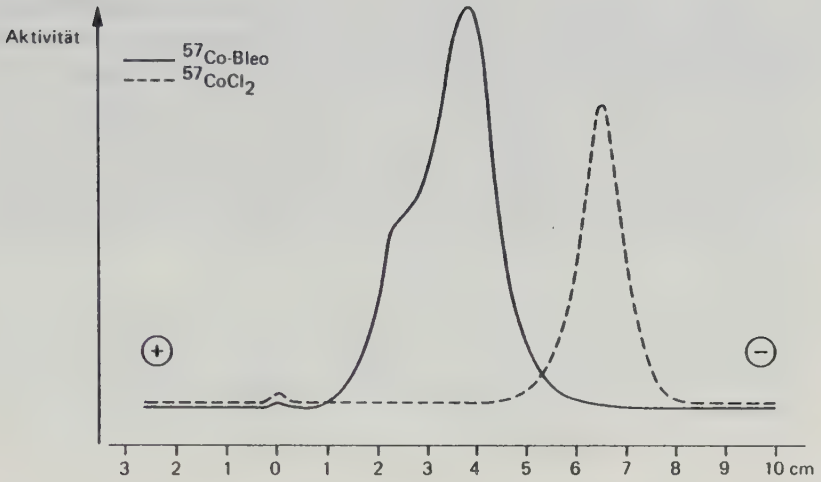


Abb. 3
Dünnschichtscans nach Elektrophorese von $^{57}\text{Co-Bleo}$ und $^{57}\text{CoCl}_2$

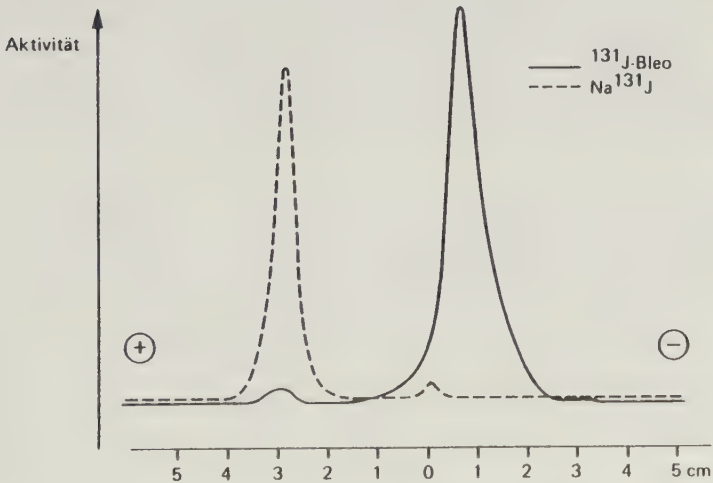


Abb. 4
Dünnschichtscans nach Elektrophorese von $^{131}\text{J-Bleo}$ und Na^{131}J

24 und 48 Stunden p.i. getötet, die Schilddrüsen präpariert und im Bohrlochmeßplatz gegen einen Standard die Schilddrüsenaktivität bestimmt.

Weiteren Tumortieren wurde 0,07 mg ^{131}J -Bleo i.v. injiziert. Das weitere Vorgehen war analog zur Bestimmung der normalen Jodaufnahme: Nach 24 und 48 Stunden Präparation der Schilddrüsen und Bestimmung der Schilddrüsenaktivität gegen einen Standard.

Dieses methodische Vorgehen (Bestimmung der Schilddrüsenaktivität nach ^{131}J -Bleo bei bekannter Jodidaufnahme) erlaubt, wie weiter unten im Ergebnisteil erläutert, Rückschlüsse auf die in-vivo-Stabilität von ^{131}J -Bleo.

3. Ergebnisse

3.1. Organaktivitätsverteilung von ^{57}Co - und ^{125}J -Bleomycin

Die Ergebnisse zur Verteilung der Organaktivität von ^{125}J - und ^{57}Co -Bleo sind in Tab. 1 und 2 sowie den Abb. 5 - 8 gegenübergestellt. Die Darstellung erfolgte in % Dosis/g, als Maß für die Streuung wurde die Standardabweichung angegeben.

Die Kurven zeigen den für relativ stabile Bleo-Markierungen typischen Verlauf mit steilem initialen Aktivitätsabfall. Auffallend sind zunächst die hohen anfänglichen Nierenaktivitäten sowohl für ^{125}J -Bleo als auch weniger deutlich beim ^{57}Co -Bleo. Mit einem Mittelwert von fast 4,0 bzw.

1,7 % Dosis/g nach 2 Stunden sind dieses die größten gemessenen Organaktivitäten (Abb. 8). Die hohen Nierenaktivitäten sind hier wohl als Ausdruck der renalen Ausscheidung markierter Bleomycine zu sehen, was durch die Ganzkörperretentionskurven (weiter unten) unterstrichen wird. Demzufolge wäre für ^{125}J -Bleo eine schnellere renale Ausscheidung zu erwarten als für ^{57}Co -Bleo.

Ein Vergleich der Magenaktivitäten (Abb. 6) zeigt für ^{125}J -Bleo bis 12 Stunden p.i. eine deutlich höhere Aktivität als für ^{57}Co -Bleo.

Hinsichtlich der Leberaktivität wurden für ^{57}Co -Bleo deutlich höhere Werte als für ^{125}J -Bleo gemessen. LEE und WOLDRING (58,59) konnten in ihren Versuchen an Hunden nach Applikation von $^{60}\text{CoCl}_2$ dessen Anreicherung in der Leber nachweisen. In diesem Zusammenhang deutet die relativ hohe Leberaktivität nach Gabe von ^{57}Co -Bleo auf die in-vivo-Abspaltung größerer Mengen freien ^{57}Co hin, da bei der Prüfung der radiochemischen Reinheit des Injektionspräparates mittels Elektrophorese kein freies ^{57}Co nachweisbar war.

Organaktivitätsverteilung nach $^{125}\text{J-Bleo}$ (% Dosis/g)

	2 h* post. inj. $\bar{x}$ σ	6 h* post. inj. $\bar{x}$ σ	12 h ⁺ post inj. $\bar{x}$ σ	24 h ⁺ post. inj. $\bar{x}$ σ	48 h ⁺ post. inj. $\bar{x}$ σ
Blut	0,112 0,015	0,025 0,004	0,013 0,003	0,011 0,002	0,009 0,002
Leber	0,342 0,033	0,270 0,026	0,231 0,022	0,192 0,030	0,165 0,019
Milz	0,104 0,017	0,075 0,005	0,059 0,010	0,052 0,008	0,049 0,012
Magen + Inhalt	1,440 0,219	0,481 0,152	0,217 0,046	0,148 0,028	0,094 0,029
Niere	3,913 0,380	1,735 0,361	1,255 0,144	0,821 0,092	0,337 0,018
Muskel	0,193 0,028	0,058 0,010	0,045 0,007	0,033 0,009	0,020 0,002
Gl. submaxill.	0,243 0,034	0,084 0,011	0,070 0,010	0,056 0,013	0,040 0,011
Tumor	0,460 0,108	0,237 0,019	0,192 0,020	0,153 0,017	0,104 0,016

* n = 4; + n = 5

Tab. 1

Organaktivitätsverteilung nach ^{57}Co -Bleo (% Dosis/g)

	2 h* post. inj. $\bar{x}$ σ	6 h* post. inj. $\bar{x}$ σ	12 h ⁺ post inj. $\bar{x}$ σ	24 h ⁺ post. inj. $\bar{x}$ σ	48 h ⁺ post. inj. $\bar{x}$ σ
Blut	0,126 0,012	0,020 0,003	0,019 0,002	0,018 0,002	0,016 0,002
Leber	1,124 0,136	1,087 0,179	0,921 0,165	0,730 0,050	0,628 0,081
Milz	0,253 0,032	0,233 0,025	0,213 0,025	0,184 0,034	0,134 0,022
Magen + Inhalt	0,234 0,038	0,125 0,020	0,096 0,025	0,086 0,025	0,076 0,018
Niere	1,804 0,100	1,069 0,089	0,910 0,148	0,663 0,064	0,370 0,047
Muskel	0,469 0,097	0,299 0,069	0,249 0,026	0,186 0,026	0,113 0,023
Gl. submaxill.	0,299 0,067	0,253 0,022	0,215 0,021	0,155 0,027	0,085 0,027
Tumor	1,643 0,163	1,354 0,080	1,214 0,078	0,960 0,112	0,584 0,071

* n = 4; ⁺ n = 5

Tab. 2

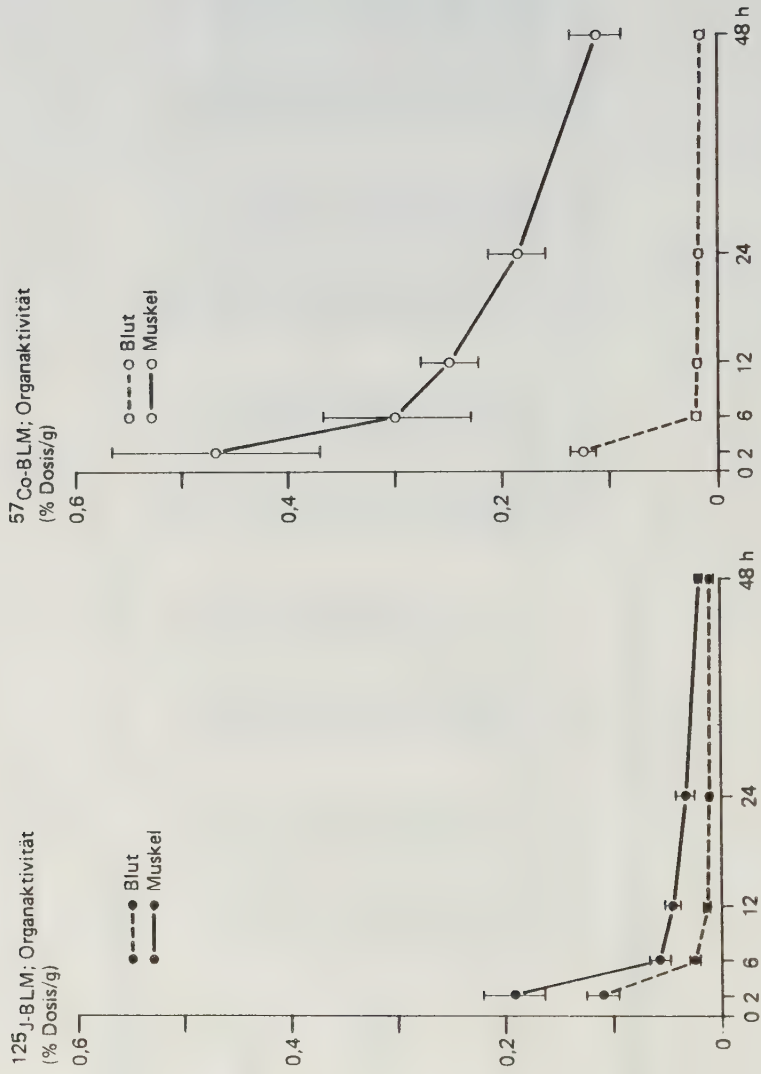


Abb. 5

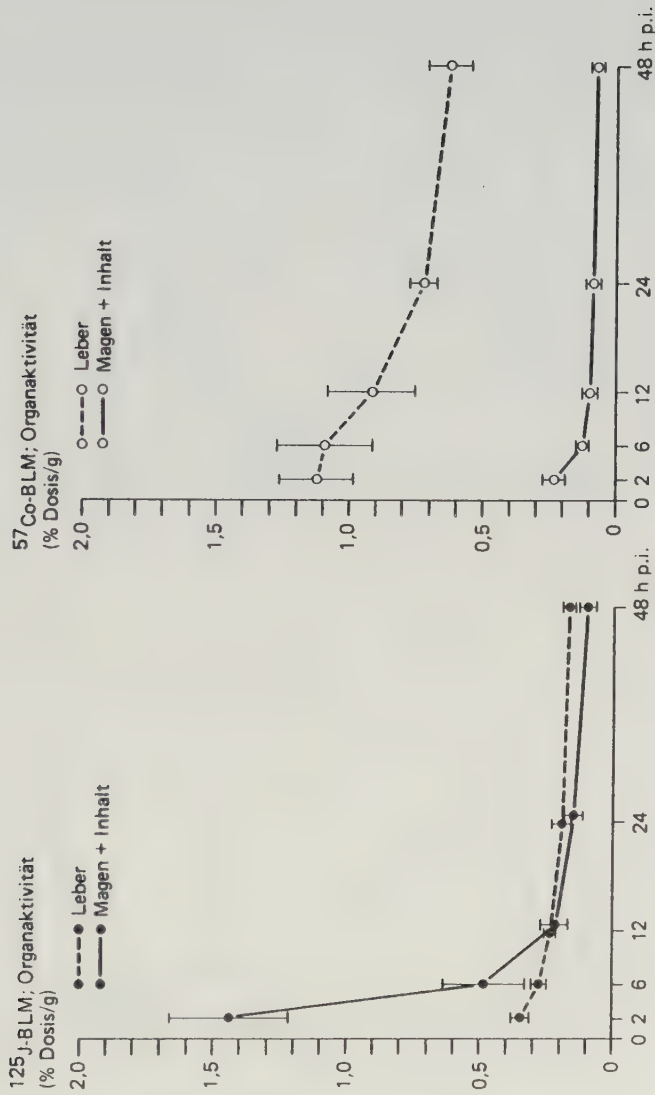


Abb. 6

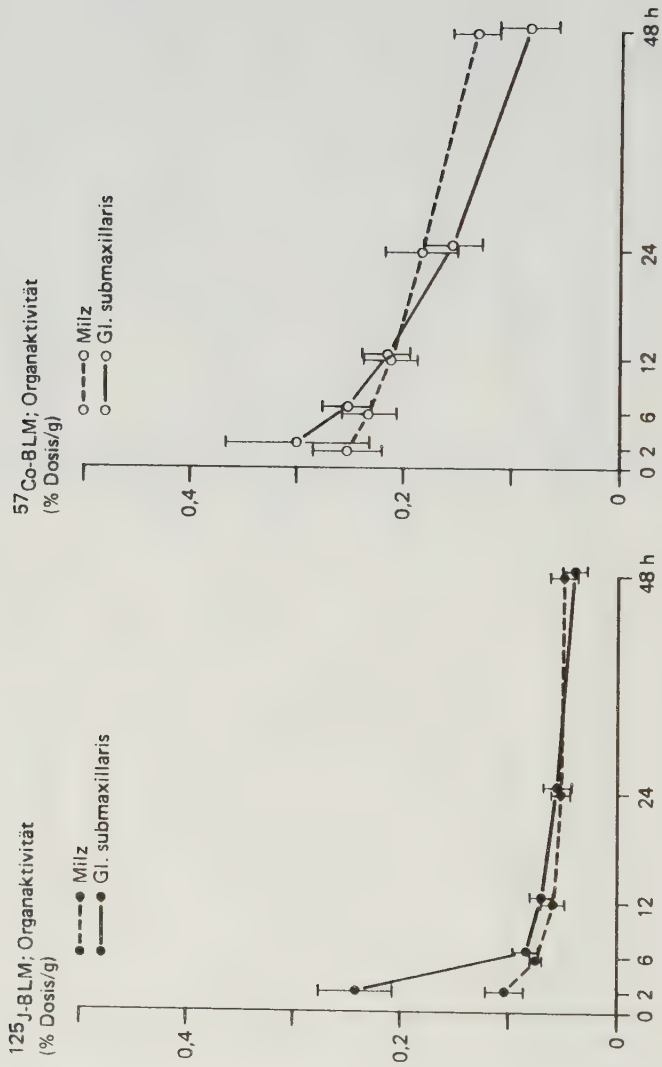


Abb. 7

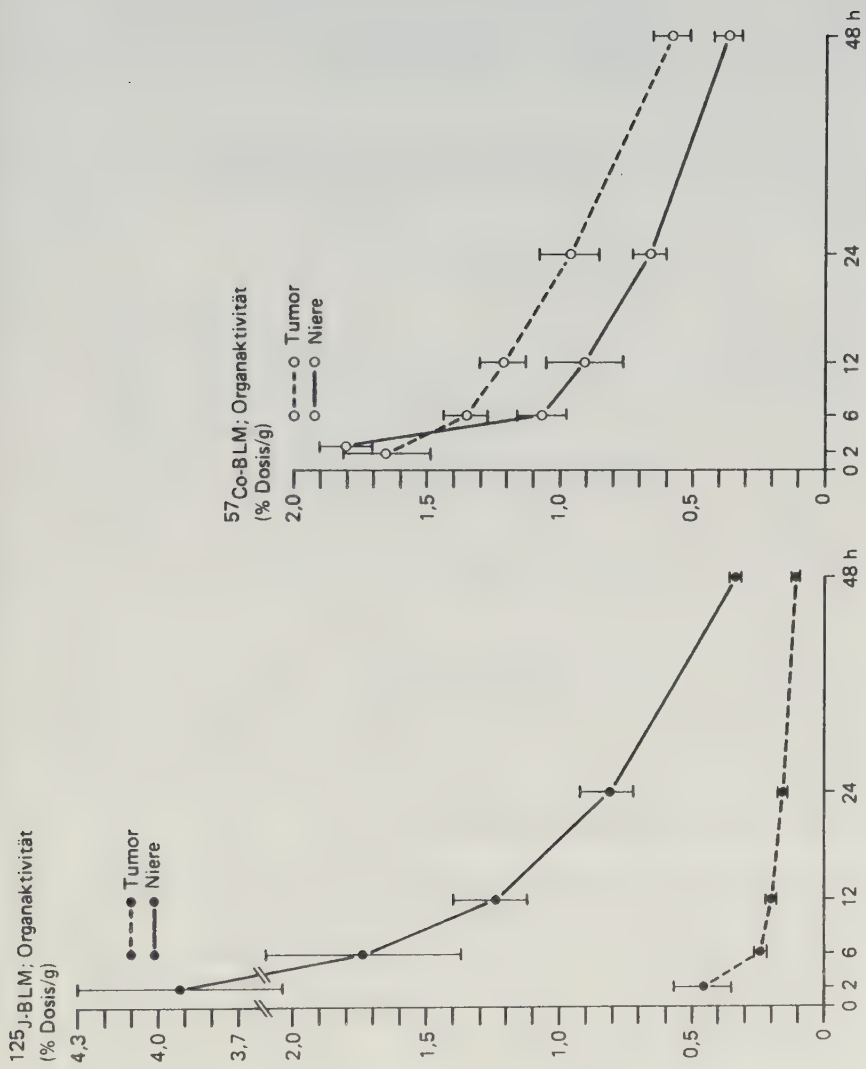


Abb. 8

Deutlich unterscheiden sich die Muskelaktivitäten (Abb. 5): Für ^{125}J -Bleo liegen sie erheblich niedriger als für ^{57}Co -Bleo und rücken in die Nähe der Blutaktivität, die für beide Markierungen die niedrigste Organaktivität unter den von uns untersuchten Organen zeigte.

^{57}Co -Bleo weist über den gesamten Untersuchungszeitraum eine höhere absolute Tumoranreicherung als ^{125}J -Bleo auf (Abb. 8).

3.1.1. Tumor/Organ-Quotienten

Die absolute Tumoranreicherung ist für die Bewertung eines Radiopharmakons zu Tumorlokalisationsdiagnostik weniger aussagekräftig als die sog. "relative Tumoranreicherung". Hierunter versteht man das Verhältnis von Tumoraktivität zur Aktivität der anderen Organe. In den Tab. 3 und 4 und den Abb. 9 - 11 sind diese Quotienten (Tumoraktivität zur Organaktivität des einzelnen Tieres) dargestellt. Als Maß für die Streuung wurde wieder die Standardabweichung angegeben.

Am wichtigsten ist der Tumor/Muskel-Quotient, weil die Muskulatur als Organ die größte Masse ausmacht. Hier unterscheiden sich ^{57}Co -Bleo und ^{125}J -Bleo mit einem Quotienten von 4 - 6 ab 6 Stunden p.i. nur unwesentlich. Dieser Quotient zeigt im gesamten untersuchten Zeitraum einen geringen, aber kontinuierlichen Anstieg (Abb. 9).

Hinsichtlich des Tumor/Blut-Quotienten zeigen ^{57}Co - und ^{125}J -Bleo einen großen Unterschied: Während dieser Quotient beim ^{57}Co -Bleo bereits nach 6 Stunden ein Maximum von fast 70 aufweist, zeigt er beim ^{125}J -Bleo erst nach 12 Stunden ein Maximum von ca. 15 (Abb. 9). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($\alpha=0,01$).

Für bestimmte klinische Fragestellungen sind auch die anderen Tumor/Organ-Quotienten von Bedeutung. Ein Beispiel ist der Tumor/Leber-Quotient für die szintigraphische Lebertumor-

Tumor zu Organ-Quotienten ⁵⁷Co-BLM

Tumor zu	2 h* post. inj.		6 h* post. inj.		12 h ⁺ post inj.		24 h ⁺ post. inj.		48 h ⁺ post. inj.	
	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ
Blut	13,08	0,66	68,66	15,88	64,62	9,04	53,65	5,74	36,65	7,06
Leber	1,48	0,25	1,27	0,22	1,35	0,26	1,33	0,21	0,95	0,21
Milz	6,56	0,95	5,85	0,44	5,79	0,99	5,36	1,16	4,40	0,32
Magen + Inhalt	7,22	1,82	11,11	2,13	13,17	2,45	11,84	3,22	8,13	2,49
Niere	0,91	0,11	1,27	0,05	1,36	0,22	1,45	0,12	1,61	0,30
Muskel	3,70	1,28	4,72	1,16	4,90	0,36	5,21	0,70	5,39	1,48
Gl. submaxill.	5,77	1,68	5,41	0,78	5,70	0,77	6,51	2,27	7,53	2,77

* n = 4; ⁺ n = 5

Tab. 3

Tumor zu Organ-Quotienten ¹²⁵J-BLM

Tumor zu	2 h* post. inj.		6 h* post. inj.		12 h [†] post inj.		24 h [†] post. inj.		48 h [†] post. inj.	
	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ
Blut	4,10	0,81	9,56	0,72	15,23	3,08	14,04	2,18	11,26	2,34
Leber	1,34	0,24	0,88	0,06	0,84	0,16	0,80	0,11	0,63	0,05
Milz	4,49	1,06	3,16	0,27	3,34	0,70	2,95	0,36	2,17	0,40
Magen + Inhalt	0,33	0,07	0,54	0,21	0,92	0,23	1,07	0,29	1,18	0,38
Niere	0,12	0,02	0,14	0,02	0,15	0,01	0,19	0,03	0,31	0,03
Muskel	2,46	0,75	4,16	0,72	4,39	1,24	4,83	0,93	5,32	0,92
Gl. submaxill.	1,96	0,48	2,87	0,38	2,79	0,34	2,87	0,81	2,71	0,59

* n = 4; [†] n = 5

Tab. 4

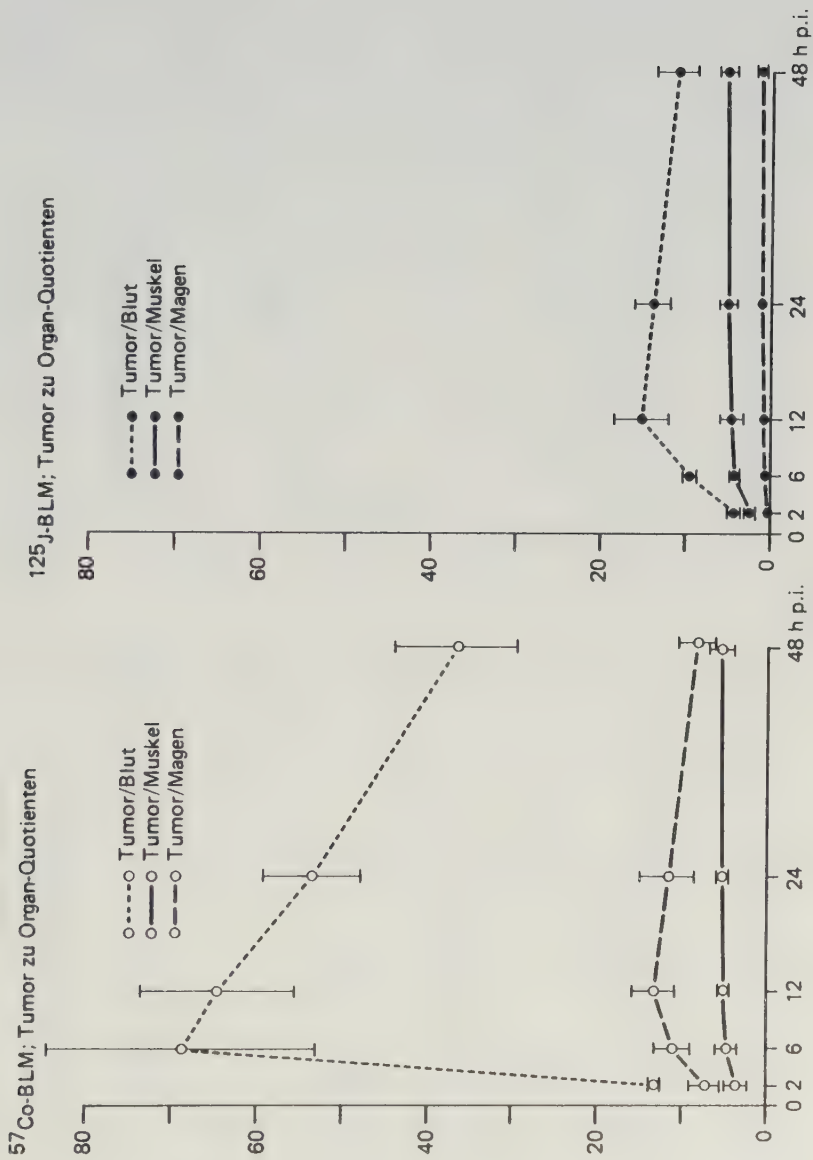


Abb. 9

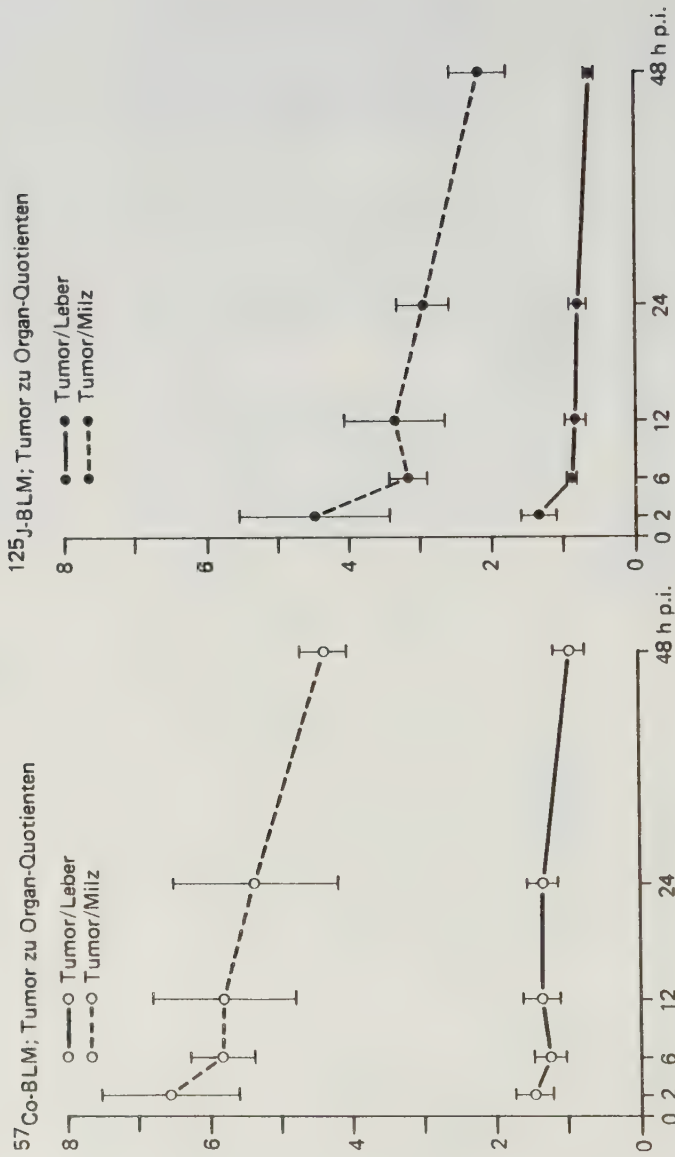
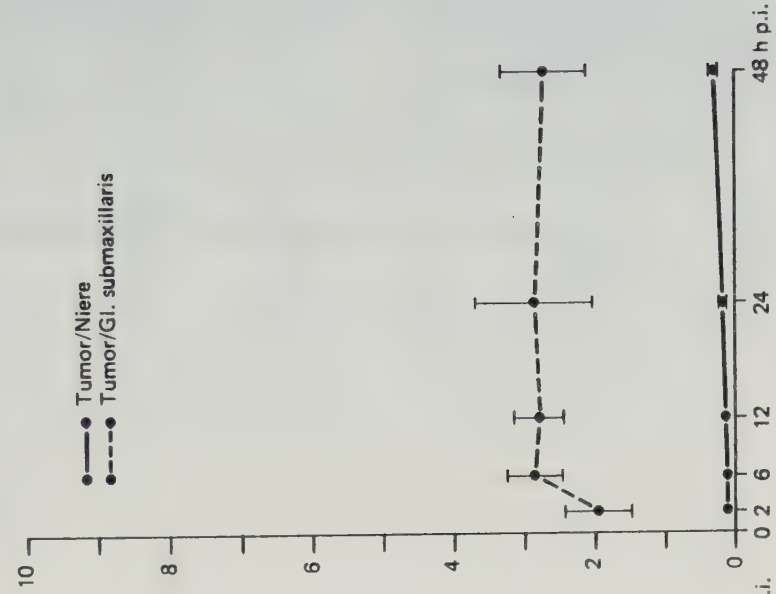


Abb. 10

^{125}I -8LM; Tumor zu Organ-Quotienten



^{57}Co -8LM; Tumor zu Organ-Quotienten

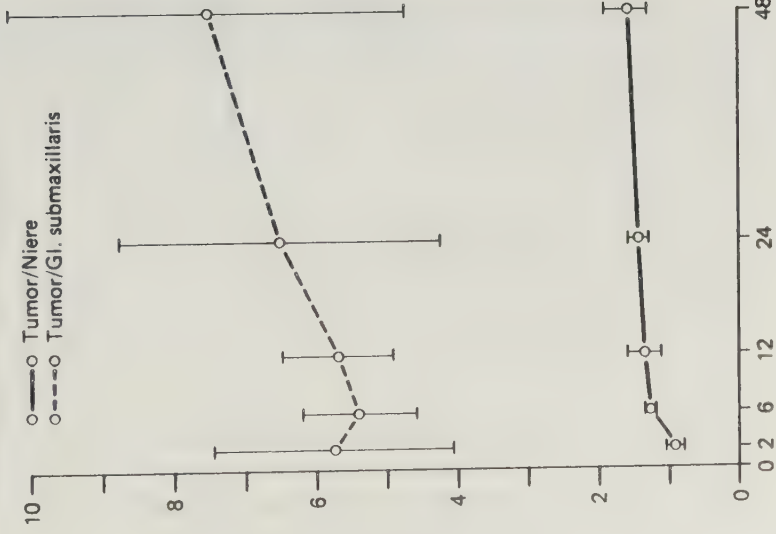


Abb. 11

diagnostik mittels der von HAUBOLD et. al. (33) beschriebenen Subtraktionsmethode.

Weiter läßt sich aus dem schlechten Tumor/Magen-Quotienten für ^{125}J -Bleo eine geringere diagnostische Treffsicherheit bei abdominellen Tumoren vermuten (Abb. 9).

3.1.2. Szintigramme einer Tumormaus nach ^{57}Co -Bleomycin-Injektion

Zur orientierenden Übersicht wurden auch von einer Tumormaus nach i.v. Gabe von 0,2 mg ^{57}Co -Bleo 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden p.i. Ganzkörper-szintigramme angefertigt. Als Kurznarkotikum erhielt die Maus hierzu Nembutal^(R) intraperitoneal injiziert. Die Meßanordnung bestand aus Gamma-Kamera und hoch auflösendem Parallelloch-Kollimator in dorsaler Positionierung. Die Szintigramme ließen Anreicherungen in Projektion auf Tumor und Leber erkennen. 2 Stunden p.i. war eine kräftige Blasendarstellung auffällig.

3.2. Ganzkörperretention nach ^{57}Co - und ^{131}J -Bleomycin-Injektion

Die halblogarithmische Darstellung der Ergebnisse zur Messung der Ganzkörperretention (Tab. 5 und 6, Abb. 12) zeigt für beide Markierungen wiederum eine schnelle anfängliche Ausscheidungsgeschwindigkeit, die dann mit zunehmender Zeit langsamer wird. Das Jod-markierte Bleo wird aber initial deutlich schneller ausgeschieden als ^{57}Co -Bleo. 2 Stunden nach Gabe von ^{131}J -Bleo sind im Mittel noch 10,6% der Dosis retiniert; für ^{57}Co -Bleo beträgt der Wert hier 17,9%. Zwischen 6 und 12 Stunden p.i. werden ^{131}J -Bleo und ^{57}Co -Bleo mit 1,1% Dosis bzw. 1,7% Dosis annähernd gleich schnell ausgeschieden. 48 Stunden p.i. betrugen die retinierten Aktivitäten für ^{57}Co -Bleo im Mittel 4,8% Dosis bzw. 2,5% Dosis für ^{131}J -Bleo. Die raschere initiale Ausscheidung des ^{131}J -Bleo äußert sich bei der Messung der Organaktivitätsverteilung in einer höheren Nierenaktivität.

**Ganzkörperretention von ^{57}Co -BLM
(0,07 mg BLM/Maus)**

Mittelwert und Standardabweichung von
4 Mäusen

Zeit p.i. (h)	$\bar{x}$ (% Dosis)	σ
2	17,92	4,91
6	10,73	3,23
12	9,08	1,28
24	6,98	0,65
48	4,77	0,35

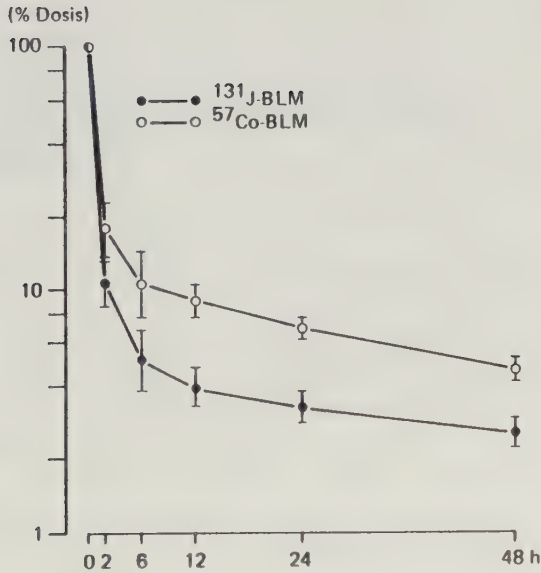
Tab. 5

**Ganzkörperretention von ^{131}J -BLM
(0,07 mg BLM/Maus)**

phys. t 1/2 berücksichtigt, Mittelwert und
Standardabweichung von 4 Mäusen

Zeit p.i. (h)	$\bar{x}$ (% Dosis)	σ
2	10,58	1,91
6	5,09	1,41
12	4,01	0,67
24	3,28	0,47
48	2,54	0,34

Tab. 6



Ganzkörperretention von markiertem BLM (0,07 mg BLM/Maus)

3.3. Stabilität der ^{131}J -Bleomycin-Präparation

3.3.1. In-vitro-Stabilität

Zur Bestimmung der in-vitro-Stabilität wurde wie unter 2.7.1. beschrieben verfahren. Abb. 13 gibt die Ergebnisse wieder.

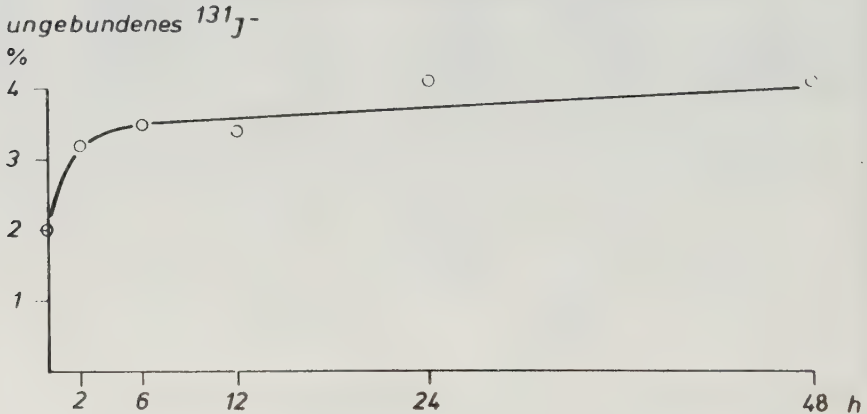


Abb. 13: In-vitro-Stabilität von ^{131}J -Bleo nach Inkubation in 0,9% NaCl bei 37°C

Die Graphik weist initial (0 - 2 Stunden) eine Dejodisation von mehr als 1% auf, danach eine Dejodisationsrate von ca. 0,5% / Tag. Die hohe initiale Dejodierung läßt das Vorhandensein eines geringen Anteils relativ labiler Bleo-Markierungen vermuten. Nach 48 stündiger Inkubation wandern noch 96% der Aktivität in der Bleo-Bande. Diese Markierung ist somit in-vitro sehr stabil.

3.3.2. In-vivo-Stabilität

Zunächst wurde wie oben beschrieben (2.7.2.) die normale Jodaufnahme der Schilddrüse 24 und 48 Stunden p.i. an jeweils 2 Tumormäusen bestimmt (Tab. 7) Hiernach wurde auch die

Schilddrüsenaktivität 24 und 48 Stunden p.i. nach Gabe von 0,07 mg ^{131}J -Bleo an jeweils 2 Tumormäusen gemessen. Im Mittel betrug sie 24 Stunden p.i. 1,23% und 48 Stunden p.i. 1,24% der injizierten ^{131}J -Bleo-Aktivität (Tab. 8).

Jodaufnahme der Schilddrüse nach i.v. Gabe von ca. 1 μCi trägerfreiem Na^{131}J

h p.i.	Maus	Schilddrüsen- aktivität (% Dosis)	Berücksichtigung physik. t 1/2 (% Dosis)	$\bar{x}$ (% Dosis)
24	1	25,3	27,6	28,2
	2	26,4	28,8	
48	3	23,7	28,2	27,3
	4	22,1	26,3	

Tab. 7

Schilddrüsenaktivität nach i.v. Gabe von 0,07 mg ^{131}J -Bleo. Radiochem. Reinheit der verwandten Präparation: 98 %

h p.i.	Maus	Schilddrüsen- aktivität (% Dosis)	Berücksichtigung physik. t 1/2 (% Dosis)	$\bar{x}$ (% Dosis)
24	5	1,25	1,36	1,23
	6	1,01	1,10	
48	7	1,12	1,33	1,24
	8	0,97	1,15	

Tab. 8

Dieses methodische Vorgehen erlaubt zwar keine exakten, wohl aber näherungsweise Rückschlüsse auf die in-vivo-Dejodisation nach ^{131}J -Bleo-Gabe, weil ein geringer Anteil der Schilddrüsenaktivität durch ^{131}J -Bleo verursacht wurde. Dieser Anteil dürfte aber bei einem Organgewicht von weniger als 30 mg vernachlässigbar klein sein. 24 Stunden p.i.

betrug die Schilddrüsenaktivität 1,23% der ^{131}J -Bleo-Aktivität, die Radiojodaufnahme nach Gabe von Na^{131}J betrug zu diesem Zeitpunkt 28,2%. Für 48 Stunden p.i. 1,24% bei 27,3% Radiojodaufnahme.

Bei einer radiochemischen Reinheit der verwendeten Präparation von 98% ist eine Dejodierung von weniger als 3% während 48 Stunden zu schätzen.

4. Diskussion

Die Bestimmung der Organaktivität nach simultaner Gabe von ^{57}Co - und ^{125}J -Bleo mit einer anschließenden meßtechnischen und rechnerischen Trennung der beiden Radionuklide setzt voraus, daß keine nennenswerten chemischen Interaktionen zwischen beiden Radiopharmazeutika stattfinden. VOS et. al. (114) unternahmen den Versuch einer Doppelmarkierung von Bleo mit ^{57}Co und ^{125}J . Sie kamen aber zu dem Ergebnis, daß eine Doppelmarkierung der Bleo-Grundstruktur mit den in der vorliegenden Arbeit benutzten Markierungsmethoden nicht möglich war. Gleichzeitig konnten sie in tierexperimentellen Untersuchungen nachweisen, daß bzgl. der Organaktivitätsverteilung nach Gabe des Handelspräparates als ^{57}Co -Bleo bzw. ^{125}J -Bleo oder in Form einer simultanen Gabe von ^{57}Co -Bleo und ^{125}J -Bleo keine signifikanten Differenzen zu beobachten waren.

Dieses methodische Vorgehen - Bestimmung der Organaktivität nach simultaner Gabe von ^{57}Co - und ^{125}J -Bleo - bietet aber wesentliche Vorteile: interindividuelle Varianten (z.B. unterschiedliche renale Clearance, Differenzen der Organgewichte usw.) stören nicht die Vergleichbarkeit, der Arbeitsaufwand ist dagegen geringer, und schließlich werden nicht unnötig Tiere geopfert.

Die vorliegenden Ergebnisse zur Verteilung von ^{57}Co -Bleo stimmen im wesentlichen mit tierexperimentellen Untersuchungen anderer Autoren überein (18,20,30,34,56,117). Unterschiede lassen sich dadurch erklären, daß die zitierten Untersuchungen zum Teil mit anderem Tier- oder Tumormaterial vorgenommen wurden.

Zur Organverteilung von ^{125}J -Bleo liegen bisher sechs Veröffentlichungen vor (9,18,55,56,65,114). Ein Vergleich der Ergebnisse aus den aufgeführten Publikationen untereinander, wie auch ein Vergleich mit den hier aufgeführten Ergebnissen ist nur bedingt möglich, weil auch hier mit unterschiedlichem

Tier- und Tumormaterial gearbeitet wurde. Die Untersuchung von ECKELMAN et. al. (18) wurde außerdem mit einem anderen Markierungsverfahren (Chloramin-T-Methode) durchgeführt und entzieht sich aufgrund der Labilität der ^{32}P -Bleo-Markierung einem Vergleich (73).

LUNGI et. al. (65) berichten über die Verteilung von ^{131}I -Bleo, markiert nach der Jod-Monochlorid-Methode an Ratten mit Walker 256-Tumor, in Abhängigkeit von applizierter Aktivitäts- und Bleo-Menge. Nach 4 Stunden betrug ihr größter Tumor/Blut-Quotient 2,98.

Die Untersuchungen von KROHN et. al. (55,56) an Mäusen mit solidem KHJJ-Adeno-Ca. zeigen ein vielversprechendes Ergebnis: Mit ^{131}I -Bleo, markiert nach der Jod-Monochlorid-Methode, erzielten sie 24 Stunden p.i. einen Tumor/Blut-Quotienten von 26, einen Tumor/Muskel-Quotienten von 119 und einen Tumor/Leber-Quotienten von ca. 20. Mit ^{131}I -Bleo erzielten sie bei ihrer vergleichenden tierexperimentellen Untersuchung bessere Ergebnisse als mit ^{57}Co -Bleo (56)! Der auffälligste Unterschied zwischen der Untersuchung von KROHN und der vorliegenden Arbeit findet sich in der Kurve der Tumoraktivität, bei sonst im wesentlichen gleichenden Organaktivitätskurven: Während die vorliegende Untersuchung nach 24 Stunden eine Tumoraktivität von 0,15% Dosis/g mit einem kontinuierlichen Abfall zeigt, erreichten KROHN et.al. einen Anstieg der Tumoraktivität bis 24 Stunden p.i. auf einen Wert von 2,71% Dosis/g. Diese Differenz läßt sich nur durch eine größere Affinität des ^{131}I oder ^{131}I -Bleo zum KHJJ-Tumor als zum Ehrlich-Ca. erklären und zeigt damit sehr deutlich, welchen Einfluß unterschiedliche Tumormodelle auf die Ergebnisse haben.

Hinsichtlich der relativen Tumoranreicherung lassen sich aus der vorliegenden Untersuchung keine Vorteile für ^{125}I -Bleo gegenüber ^{57}Co -Bleo im Ehrlich-Ca.-Modell erkennen. Obwohl die Organaktivitäten der Muskulatur, Leber, Milz und Glandula submaxillaris beim ^{125}I -Bleo deutlich unter denen von ^{57}Co -Bleo

liegen, resultieren hieraus keine besseren Tumor/Organ-Quotienten, weil die absolute Tumoranreicherung von ^{125}J -Bleo ebenfalls deutlich unter der von ^{57}Co -Bleo liegt.

Festzustellen bleibt, daß ^{125}J -Bleo für das Ehrlich-Ca. eine schlechtere absolute und eine geringgradig schlechtere relative Tumoranreicherung als ^{57}Co -Bleo besitzt.

Die Ganzkörperretentionskurven zeigen einen unterschiedlichen Verlauf: ^{131}J -Bleo wird initial schneller ausgeschieden als ^{57}Co -Bleo. Dies, im Zusammenhang mit der höheren anfänglichen Nierenaktivität, spricht für eine schnellere renale Clearance des ^{131}J -Bleo. Ursache ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eine höhere in-vivo-Stabilität des ^{131}J -Bleo im Vergleich zum ^{57}Co -Chelatkomplex.

Nach der Jod-Monochlorid-Methode markiertes J-Bleo und ^{57}Co -Bleo sind in-vitro stabil. Nach Inkubation bei 37°C in physiologischer NaCl weist ^{131}J -Bleo zwar bis 2 Stunden eine relativ hohe Dejodisation von mehr als 1% auf, danach liegt sie aber bei ca. 0,5%/Tag. Die hohe initiale Dejodisationsrate sollte Anlaß sein, Natriumthiosulfat gegen ein stärkeres Reduktionsmittel - mit dem Ziel einer höheren radiochemischen Reinheit - beim Markierungsvorgang auszutauschen. Andere Autoren berichten über Dejodisationsraten von ca. 1%/Tag (55,65,73).

Über die in-vivo-Stabilität von ^{57}Co - und ^{125}J -Bleo existieren keine ausführlichen Publikationen. RASKER et. al. (90) untersuchten den Urin nach klinischer Anwendung von ^{57}Co -Bleo und fanden, daß 48 Stunden p.i. ca. 88,5% der Dosis renal ausgeschieden waren, wobei zu diesem Zeitpunkt ca. 20% der Urinaktivität aus freiem ^{57}Co bestand. ECKELMAN et. al. (20) untersuchten am Kaninchen nach Injektion von ^{57}Co -Bleo das Blut und fanden 4 Stunden p.i. 22,7% der ^{57}Co -Aktivität im Serum nicht mehr an Bleo gekoppelt.

KROHN et. al. (55) untersuchten die in-vivo-Stabilität von ^{131}J -Bleo in Mäusen nach simultaner Gabe von ^{131}J -Bleo und

$^{125}\text{J}^-$. Sie konnten bis 8 Stunden p.i. keine signifikante in-vivo-Dejodierung nachweisen. Wie die Ergebnisse zur Untersuchung der in-vivo-Stabilität vorliegender Arbeit zeigen, lag 48 Stunden nach Gabe von ^{131}J -Bleo eine Dejodierung von weniger als 3% vor.

Solche Ergebnisse sind natürlich nur bedingt vergleichbar, weil völlig unterschiedliche Methoden benutzt wurden. Sie lassen aber vermuten, daß die ^{131}J -Markierung nach der Jod-Monochlorid-Methode in-vivo stabiler ist als die ^{57}Co -Markierung. Die schnellere renale Ausscheidung des $^*\text{J}$ -Bleo im Vergleich zum ^{57}Co -Bleo spricht auch dafür. Gleichzeitig muß dann aber der häufig geäußerten Ansicht widersprochen werden, wonach das Ausmaß der Tumoranreicherung von der Stabilität der Bleo-Markierung abhängig sei.

Der Anreicherungsmechanismus von markiertem Bleo, wie auch anderen tumoraffinen Substanzen im Tumor ist bisher nicht geklärt. Weder ^3H -Bleo noch ^{14}C -Bleo noch $^*\text{J}$ -Bleo zeigen eine Tumoranreicherung wie ^{57}Co -Bleo (109,26,94), wobei allerdings die Tritium-Markierung sehr labil ist und nur schwach mit der Bleo-Verteilung korreliert ist (54). Auch die subzellulären Aktivitätsverteilungen von ^{14}C -Bleo, ^{57}Co -Bleo und $^{57}\text{CoCl}_2$ unterscheiden sich (26,14,54). Des weiteren zeigt ^{57}Co -Bleo auch eine relative Aktivitätsanreicherung in benignen Prozessen wie Abszessen, Entzündungen und Infarkten (34). Ob dies auch für $^*\text{J}$ -Bleo zutrifft, ist bisher nicht untersucht.

In diesem Zusammenhang gewinnt WINCHELL's Hypothese (115) an Bedeutung, wonach Bleo eine Schlepperfunktion für ^{57}Co zukommt, wobei ^{57}Co dann intrazellulär nach der Spaltung der Markierung eine permanentere Bindung in den schweren Lysosomen findet (54), die initiale Verteilung von ^{57}Co -Bleo in den Geweben von der Perfusion und Kapillarpermeabilität bestimmt wird, und so auch eine Erklärungsmöglichkeit für die Aktivitätsanreicherung in entzündlichen Prozessen bietet. Inwieweit die hier diskutierte Hypothese zur Aktivitäts-

anreicherung auch auf ^{57}Co -Bleo übertragbar wäre, kann aufgrund fehlender Untersuchungen nicht beurteilt werden.

Obwohl ^{57}Co eine physikalische Halbwertszeit von 267 Tagen besitzt, liegt nach klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen verschiedener Autoren die Ganzkörperbelastung aufgrund der schnellen Ausscheidung bei nur 0,2 - 0,3 rd/mCi (32,34), wobei die Nieren als kritisches Organ mit ca. 2 rd/mCi belastet werden. Die Werte zeigen eine Größenordnung wie sie auch bei vergleichbaren szintigraphischen Untersuchungen, z.B. mit ^{67}Ga -Citrat gefunden werden.

Zur Strahlenbelastung nach Inkorporation von Radiojod-markiertem Bleo liegen wenige Publikationen vor. MEYERS et. al. (72) beziffern die Ganzkörperbelastung nach ^{123}I -Bleo auf 0,01 rd/mCi und liegen damit um ca. eine Zehnerpotenz unter der von ^{57}Co -Bleo. ^{123}I besitzt zwar eine günstige Strahlungsqualität für szintigraphische Untersuchungen, setzt aber aufgrund seiner kurzen physikalischen Halbwertszeit von 13,3 Stunden einen raschen Transport vom Hersteller zum Verbraucher und baldigen Verbrauch voraus. Ein weiterer Nachteil sind die erheblich höheren Kosten von ^{123}I im Vergleich zu ^{131}I . ^{125}I besitzt eine zu geringe Strahlungsenergie und kommt deshalb für szintigraphische Untersuchungen nicht in Frage.

Nun sind tierexperimentelle Untersuchungen nur bedingt auf klinische Verhältnisse übertragbar. Die Publikation von LUNGI et. al. (65) zeigt das sehr deutlich. Sie untersuchten die Tumoraaffinität von ^{131}I -Bleo und kamen trotz ihrer schlechten tierexperimentellen Ergebnisse bei einem kleinen Patientenkollektiv von 28 Patienten zu einer diagnostischen Treffsicherheit von 18/20 bei Malignomen in Hirn, Lunge, Leber und Gastrointestinaltrakt. 2 Normalpersonen und 6 Kranke mit Tbc, Abszessen und "Hepatosclerosis" waren szintigraphisch unauffällig.

So sind für eine endgültige Beurteilung von Radiojod-markiertem Bleomycin als Tumorlokalisationsdiagnostikum weitere, insbesondere klinische Untersuchungen notwendig.

5. Zusammenfassung

Es wurde die Organaktivitätsverteilung und Tumoranreicherung von ^{57}Co - und ^{125}J -markiertem Bleomycin in Mäusen mit solidem Ehrlich-Ca. untersucht. Dabei ließ sich zeigen, daß ^{125}J -Bleomycin eine geringere absolute und geringgradig schlechtere relative Tumoranreicherung über den untersuchten Zeitraum (2 - 48 Stunden) aufweist.

Die Untersuchungen zur Ganzkörperretention, ebenfalls an Tumormäusen gemessen, zeigen nach Gabe von ^{131}J -Bleomycin eine schnellere Aktivitätsausscheidung als nach Gabe von ^{57}Co -Bleomycin.

Die Radiojodmarkierung des Bleomycin mit der Jod-Monochlorid-Methode ergibt eine in-vitro stabile Markierung, die in-vivo stabiler ist als die Bleomycinmarkierung mit ^{57}Co .

6. Literatur

1. AULBERT, E., A.GEBHARDT, E.SCHULZ, U.HAUBOLD: Mechanism of Ga 67 accumulation in normal rat liver lysosomes.
Nucl.-Med. 15: 185 (1976)
2. BLUM, R.H., S.K.CARTER, K.AGRE: A clinical review of bleomycin - a new antineoplastic agent.
Cancer 31: 903 (1973)
3. BURTON, I.E., J.H.TODD, R.L.TURNER: Static and dynamic imaging with indium-111 labelled bleomycin in the localization of squamous cell neoplasia.
Brit. J. Radiol. 50: 508 (1977)
4. CATERI, A., G.SALAR, M.PELLONE: Indications for the use of bleomycin-Co 57 in brain scanning.
J. Neurosurg. 19: 257 (1975)
5. CARIDE, V.J., A.GOTTSCHALK: Recent advances in cancer diagnosis with nuclear medicine techniques.
Cancer 40: 495 (1977)
6. CHAUNCEY, D.M., P.L.HAGAN, S.E.HALPERN, M.L.Mc KEGNEY: The distribution of Cs 137, Tl 201, Pb 203 and Co 57 in a rat hepatoma model. Comparison with Ga 67.
Invest. Radiol. 13: 40 (1978)
7. CHAUNCEY, D.M., P.L.HAGAN, S.E.HALPERN, M.L.Mc KEGNEY, K.E.BERNSTEIN: The distribution of cadmium 115m chloride, cobalt 57 bleomycin, iodine 125 human serum albumin, selenium 75 selenite and selenomethionine 75 in a rat hepatoma model. A comparison with gallium 67 citrate.
Eur. J. Nucl. Med. 3: 243 (1978)
8. DABROWIAK, J.C., F.T.GREENAWAY, W.E.LONGO, M.VAN HUSEN, S.T.CROOK: A spectroscopic investigation of the metal binding sites of bleomycin A2. The copper (II) and zinc (II) derivatives.
Biochem. Biophys. Acta 517: 517 (1978)
9. DE NARDO, G.L., S.J.DE NARDO, J.MEYERS, K.A.KROHN: Tumor localization in animals and patients using radiiodinated bleomycin.
J. Nucl. Med. 16: 524 (1975) (Abstr.)
10. DE NARDO, G.L., K.A.KROHN, S.J.DE NARDO: Comparison of oncophilic radiopharmaceuticals, I-fibrinogen, Ga 67-citrat, In 111-bleomycin and I-bleomycin in tumor-bearing mice.
Cancer 40: 2923 (1977)

11. DE NARDO, S.J., K.A.KROHN, G.L.DE NARDO, J.MANGUM, J.MEYERS:
Clinical trail of I 123-bleomycin for tumor detection.
J. Nucl. Med. 19: 693 (1978) (Abstr.)
12. DE NARDO, G.L., K.A.KROHN, S.J.DE NARDO, J.MEYERS:
Comparison of oncophilic radiopharmaceuticals in tumor
bearing rodents.
J. Nucl. Med. 17: 525 (1976) (Abstr.)
13. DE ROO, M.J.: Experimental study of the concentration
of tumor tracer in non-malignant lesions.
J. Nucl. Biol. Med. 19: 5 (1975)
14. DE ROO, M.J., B.VAN DER SCHUEREN, M.HOOGMARTENS, G.DE GEEST:
Autoradiographic study of tumor tracer, accumulation
in experimental infections lesions.
In: "Nuklearmedizin - Stand und Zukunft" (H.A.E.Schmidt
und M.Woldring eds.), p. 802, Schattauer, Stuttgart 1978
15. DEWEY, W.C., W.K.SINCLAIR: Criteria for evaluating colli-
mators used in vivo distribution studies with radioisotopes.
Int. J. Appl. Rad. Isot. 10: 1 (1961)
16. DISCHE, S.: The radioisotope scan applied to the detection
of carcinoma in the thyroid swellings.
Cancer 17: 473 (1964)
17. DUNHAM, L.J., H.L.STEWART: A survey of transplantable
and transmissible animal tumors.
J. Natl. Cancer Inst. 13: 1304 (1953)
18. ECKELMAN, W.C., H.KUBOTA, B.A.SIEGEL, T.KOMAI,
W.J.RZESZOTARSKI, R.C.REBA: Iodinated bleomycin: an
unsatisfactory radiopharmaceutical for tumor localization.
J. Nucl. Med. 17: 385 (1976)
19. ECKELMAN, W.C., R.C.REBA, H.KUBOTA, J.STEVENSON: Early
detection of mammary carcinoma with radiolabelled
bleomycin.
J. Nucl. Med. 15: 489 (1974)
20. ECKELMAN, W.C., W.J.RZESZOTARSKI, B.A.SIEGEL, H.KUBOTA,
M.CHELLIAH, J.STEVENSON, R.C.REBA: Chemical and
biologic properties of isolated radiolabelled bleomycin
preparations.
J. Nucl. Med. 16: 1033 (1975)
21. EICHSTÄDT, H., M.SCHUMACHER, U.FEINE, K.KOCHSIEK:
Rechnerunterstützte Tl 201-Myokardszintigraphie in der
Routinediagnostik der koronaren Herzerkrankung.
Nucl.-Med. 17: 233 (1978)

22. Mc FARLANE, A.S.: In vivo behavior of I 131-fibrinogen.
J. Clin. Invest. 42: 346 (1963)
23. FIRUSIAN, N., H.B. MAKOSKI: Lokalisationsdiagnostik
maligner Tumoren mit radioaktivem Bleomycin.
Strahlentherapie 153: 331 (1977)
24. FLEMING, W.H., J.D. Mc ILRAITH, E.R. KING: Photoscanning
of bone lesions utilizing Sr 85.
Radiology 77: 635 (1961)
25. FREDERIKSEN, P.B., J.W. RASMUSSEN, K. BERTELSEN,
P.E.R. MADSEN: Co 57-bleomycin compared with Ga 67
in abdominal tumor szintigraphy.
In: "Die klinische Relevanz der Nuklearmedizin"
(H.A.E. Schmidt und G. Riccabona eds.) p. 736,
Schattauer, Stuttgart 1980
26. FUJIMOTO, J.: Radioautographic studies on the intra-
cellular distribution of bleomycin-C 14 in mouse
tumor cells.
Cancer Res. 34: 2969 (1974)
27. GALASKO, C.S.: The early detection of recurrent and
metastatic oncological disease.
Proc. R. Soc. Med. 67: 850 (1974)
28. GALLMEIER, W.M., U. BRUNTSCH: Behandlung maligner
Hodentumoren.
Klinik-Arzt 8: 372 (1979)
29. GOODWIN, D.A., C.F. MEARES: Radiolabelled antitumor agents.
Semin. Nucl. Med. 6: 389 (1976)
30. GROVE, R.B., W.C. ECKELMAN, R.C. REBA: Distribution of
labelled bleomycin in normal and tumor bearing mice.
J. Nucl. Med. 14: 917 (1973)
31. GROVE, R.B., W.C. ECKELMAN, R.C. REBA: Preparation,
distribution and tumor imaging properties of In 111,
Co 57, Ga 67 and Fe 59 labelled bleomycin.
J. Nucl. Med. 14: 627 (1973)
32. GROVE, R.B., W.C. ECKELMAN, M. GOODYEAR: Clinical
evaluation of radiolabelled bleomycin (bleo) for
tumor detection.
J. Nucl. Med. 15: 386 (1974)
33. HAUBOLD, U.: Kombinierte Lebermetastasendiagnostik
mit Co 57-Bleomycin und Tc 99m-Schwefelkolloid.
Strahlentherapie (Sonderb.) 490 (1974)

34. HAUBOLD, U., R.S. HAUBOLD, M. SCHMILOWSKI: Szintigraphische Tumorlokalisation mit Co 57 markiertem Bleomycin.
In: "Bleomycin, experimentelle Grundlagen und erste klinische Ergebnisse" (W. Wilmanns ed.), p. 98,
Stuttgart 1975
35. HAYNIE, T.P., T. KONIKOWSKI, H.J. GLENN: Experimental models for evaluation of radioactive tumor localizing agents.
Semin. Nucl. Med. 6: 347 (1976)
36. HELMKAMP, R.W., M.A. CONTRERAS, W.F. BALE: I 131-labeling of proteins by the iodine monochloride method.
Int. J. Appl. Rad. Isot. 18: 737 (1967)
37. HENKIN, R.E.: Gallium 67 citrate scanning in malignant lymphoma.
CRC Crit. Rev. Clin. Radiol. Nucl. Med. 7: 65 (1975)
38. HIGASHI, T., M. KANNO, K. TOMURA: Comparison of uptake of Ga 67-citrate and Co 57-bleomycin in tumor using a semiconductor detector.
J. Nucl. Med. 15: 1167 (1974)
39. HNATOWICH, D.J.: A review of radiopharmaceutical development with short-lived generator produced radionuclides other than Tc 99m.
Int. J. Appl. Rad. Isot. 28: 169 (1977)
40. HOFFER, P.B., A. GOTTSCHALK: Tumor scanning agents.
Semin. Nucl. Med. 4: 305 (1974)
41. HOFFER, P.B., K. LATHROP, C. BEKERMANN, V.S. FANG, S. REFETOFF: Use of I 131-CEA antibody as a tumor scanning agent.
J. Nucl. Med. 15: 323 (1974)
42. International Atomic Energy Agency: Tumor localization with radioactive agents.
Vienna 1976
43. JONES, S.E., D.L. LILIEN, R.E. O'MARA, B.G. DURIE, S.E. SALMON: Indium 111-bleomycin tumor scanning in lymphoma.
Med. Pediatr. Oncol. 1: 11 (1975)
44. JONES, S.E., S.E. SALMON: The role of radionuclides in clinical oncology.
Semin. Nucl. Med. 6: 331 (1976)

45. JUNG, H., H. GAMM, D. EISSNER: Klinisch-experimentelle Studie zu szintigraphischen Darstellung maligner Kopf-Hals-Neoplasien mit Cobalt 57-Bleomycin.
Arch. Otorhinolaryngol. 211: 129 (1975)
46. JUNG, H., H. GAMM, R. WOLF, J. FISCHER: Tumorszintigraphie im Kopf-Halsbereich mit Hilfe von Co 57-Bleomycin.
Radiologe 14: 513 (1974)
47. JURASCHECK, F., H. WITZ: Méthodes radio-isotopiques de localisation des métastases des cancers urologiques
J. Urol. Nephrol. 79: 372 (1973)
48. KAHN, P. C., C. MILUNSKY, M. K. DEWANJEE, R. A. RUDDERS: The place of Co 57-bleomycin scanning in the evaluation of tumors.
Amer. J. Rad. 129: 267 (1977)
49. KAKINUMA, J., R. KAGIYAMA, H. ORII: Chemical properties and tumor affinity of separated isomers of cobalt-bleomycin.
Eur. J. Nucl. Med. 5: 159 (1980)
50. KAPLAN, W. D., S. J. ADELSTEIN: The radionuclide identification of tumors.
Cancer 37: 487 (1976)
51. KONIG, M. P., E. FREY: Die Szintigraphie der Schilddrüsentumoren.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 18: 482 (1963)
52. KONIKOWSKI, T., T. P. HAYNIE, H. J. GLENN: Kinetics of In 111-bleomycin and In 111-chloride in mice.
J. Nucl. Med. 16: 738 (1975)
53. KONIKOWSKI, T., M. F. JPAHNS, T. P. HAYNIE, H. J. GLENN: Brain tumor-scanning agents compared in an animal model.
J. Nucl. Med. 16: 200 (1975)
54. KONINGS, A. W. T., J. J. RASKER: Subcellular distribution of the tumor localizing agent Co 57-bleomycin in normal and tumor cells.
In: "Nuklearmedizin - Stand und Zukunft" (H. A. E. Schmidt und M. Woldring eds.) p. 352, Schattauer, Stuttgart 1978
55. KROHN, K. A., J. MEYERS, G. L. DE NARDO: Comparison of I-bleomycin prepared by two methods: stability and pharmacokinetics in tumor bearing mice.
Radiology 122: 179 (1977)

56. KROHN, K.A., J. MEYERS, G.L. DE NARDO, S.J. DE NARDO:
Comparison of radiolabelled bleomycins and gallium
citrate in tumor bearing mice.
J. Nucl. Med. 18: 276 (1977)
57. LANGE, J., S. LANGE, G. KREUZER, U. HAUBOLD: Untersuchungen
zur Anreicherung von Radio-Bleomycin in gynäkologischen
Tumoren.
Geburtsh. Frauenheilk. 36: 436 (1976)
58. LEE, C.C., L.F. WOLDRINK: Blood and tissue partition of
cobalt 60 in dogs.
Amer. J. Physiol. 183: 173 (1955)
59. LEE, C.C., L.F. WOLDRINK: Urinary excretion, tubular
reabsorption and biliary excretion of cobalt 60 in dogs.
Amer. J. Physiol. 183: 167 (1955)
60. LEVINE, G., G.P. SARTIANO, S.S. BOGGS, A. FRIED, L.W. GUMERMAN:
Influence of dimercaprol on the early hepatic uptake
of In 111-bleomycin in the balb-c mouse.
J. Nucl. Med. 17: 1083 (1976)
61. LILIEN, D.L., S.E. JONES, R.E. O'MARA, S.E. SALMON, B.G. DURIE:
A clinical evaluation of indium 111-bleomycin as a
tumor-imaging agent.
Cancer 35: 1036 (1975)
62. LIN, M.S., D.A. GOODWIN, S.L. KRUSE: Bleomycin as a Tc 99m
carrier in tumor visualization.
J. Nucl. Med. 15: 338 (1974)
63. LOPEZ-MAJANO, V., J. ALVAREZ-CERVERA: Neoplasm localization
with radionuclides.
Eur. J. Nucl. Med. 4: 313 (1979)
64. LUCOT, H., A. BLASCO, R. BOLLINELLI, A. BONEU, A. BRU,
P.F. COMBES, A. VIGONI: Rapport de la bléomycine marquée
par le cobalt 57 dans le diagnostic scintigraphique
des tumeurs malignes endothoraciques.
J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 57: 69 (1976)
65. LUNGHI, F., R. RIVA, F. ASSONE, M. VILLA, G. PIASSIO:
Iodinated Bleomycin: A Radiopharmaceutical for Tumor
Localisation.
In: "Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung"
(R. Höfer ed.), p. 129, Egermann, Wien 1978

66. MAMO, L., J.P. NOUEL, J. ROBERT, N. CHAI, R. HOUDART:
Use of radioactive bleomycin to detect malignant
intracranial tumors. Comparative study with
technetium 99m in 104 cases.
J. Neurosurg. 39: 735 (1973)
67. MAMO, L., C. PANNECI, R. PEREZ, M. VILLA: Intérêt et du
gluconate de calcium marqué au Tc 99m dans la détection
des tumeurs intra-craniennes.
Nouv. Presse Méd. 4: 795 (1975)
68. MARTINEZ MORILLO, M., M. GIL GAYARRE: Valeur pronostique
de la bléomycine marquée dans les tumeurs.
J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 56: Suppl. 1, 383 (1975)
69. MAYNARD, C.D., R.J. COWAN: Static and dynamic imaging
of the brain.
CRC Crit. Rev. Clin. Radiol. Nucl. Med. 5: 447 (1977)
70. MERRICK, M.V., B. CHAUCER, B. CLAY, J.P. LAVENDER,
V.R. Mc CREADY, M.L. THAKUR, L.H. WALTER: Indium 111-labelled
bleomycin for the detection of intracranial lesions.
Nucl.-Med. 14: 263 (1975)
71. MERRICK, M.V., J.P. LAVENDER, G.W. POOLE, P. STRADLING,
M.L. THAKUR, L.H. WALTER: In 111-labelled bleomycin;
clinical experience as a diagnostic agent in tumors
of the thorax and abdomen.
Brit. J. Radiol. 48: 279 (1975)
72. MEYERS, J., K.A. KROHN, A.L. JANSOLT, G.L. DE NARDO:
Preparation and chemical characterization of I-bleomycin.
J. Nucl. Med. 16: 550 (1975) (Abstr.)
73. MEYERS, J., K.A. KROHN, G.L. DE NARDO: Preparation and
chemical characterization of radiiodinated bleomycin.
J. Nucl. Med. 16: 835 (1975)
74. MORI, T., K. HAMAMOTO, Y. ONOYAMA, K. TORIZUKA: Tumor
imaging after administration of Tc 99m-labelled bleomycin.
J. Nucl. Med. 16: 414 (1975)
75. MUELLER, W.E.G., A. TOTSUKA, R.K. ZAHN: Wirkungsweise
des Bleomycin. Einfluß auf isolierte Enzymsysteme und
auf Zellen in vitro und in vivo.
In: "Bleomycin, experimentelle Grundlagen und erste
klinische Ergebnisse" (W. Wilmanns ed.), p. 27,
Stuttgart 1975
76. NOUEL, J.P., H. RENAULT, J. ROBERT, C. JEANNE, L. WICART:
La bléomycine marquée au Co 57.
Nouv. Presse Méd. 1: 95 (1972)

77. NUNN, A.D.: The relative stability of bleomycin metal complexes to metal exchange.
Eur. J. Nucl. Med. 2: 53 (1977)
78. OKUYAMA, S., Y. ITO, T. SATO, K. TAKAHASHI, T. MATSUZAWA: Tumor and skeletal imaging in bone carcinoma: An experimental demonstration.
Radiology 113: 681 (1974)
79. ORII, H., H. OYAMADA: RI-labelled bleomycins - a critical investigation on their stability in vitro and in vivo. Recent advances in nuclear medicine. Proceedings of the First World Congress of Nuclear Medicine, p. 931, 1974
80. OXLEY, D.K.: Nuclear diagnosis of disseminated cancer of the breast. Results of liver-, brain- and tumor directed imaging studies.
Amer. J. Clin. Pathol. 64: 780 (1975)
81. PAPAVALILIOU, C., J. SFONTOURIS, P. KOSTAMIS: Unusual urinary tract radioactivity patterns during Co 57-bleomycin scintigraphy.
Nucl.-Med. 15: 97 (1976)
82. PATERSON, A.H., V.R. Mc CREADY: Tumor imaging radiopharmaceuticals.
Brit. J. Radiol. 48: 520 (1975)
83. PATERSON, A.H., D.M. TAYLOR, V.R. Mc CREADY: A clinical comparison of the tumor-imaging radiopharmaceuticals gallium 67-citrate and indium 111-labelled bleomycin.
Brit. J. Radiol. 48: 832 (1975)
84. PERTYNSKI, T., G. REZNIK, P. MARISS, M.B. KETKAR, H. HAINDL, G. DIEFENBACH: The influence of chemotherapy on the distribution of Co 57-bleomycin in chemically induced squamous cell carcinoma of mouse skin.
Eur. J. Nucl. Med. 4: 55 (1979)
85. POULOSE, K.P., A.E. WATKINS, R.C. REBA, W.C. ECKELMAN, M. GOODYEAR: Cobalt labelled bleomycin - A comparative clinical evaluation with Ga 67-citrate in 50 patients with cancer.
J. Nucl. Med. 16: 558 (1975) (Abstr.)
86. RABAN, P., J. BROUSIL, P. SVIHOVCOVA: Chemical and biological properties of bleomycin labelled with Co 57.
Eur. J. Nucl. Med. 4: 191 (1979)

87. RASKER, J.J.: Opsporin van tumoren met radioactief gemerkt bleomycine.
Thesis, Drukkerij van Denderen, Groningen 1975
88. RASKER, J.J., H.BEEKHUIS, M.A.VAN DE POLL, A.VERSLUIS, H.JURJENS, M.G.WOLDRING: Clinical evaluation of radio-labelled bleomycin for tumor detection.
Nucl.-Med. 17: 238 (1978)
89. RASKER, J.J., H.BEEKHUIS, A.M.VAN DE WAL, J.N.HOMAN VAN DER HEIDE, M.G.WOLDRING: Cobalt 57-bleomycin scanning of hila and mediastinum in patients with bronchial carcinoma: a prospective study.
Thorax 31: 641 (1976)
90. RASKER, J.J., M.A.VAN DE POLL, H.BEEKHUIS, M.G.WOLDRING, H.O.NIEWEG: Some experience with Co 57-labelled bleomycin as a tumor-seeking agent.
J. Nucl. Med. 16: 1058 (1975)
91. RAYUDU, G.V.S., E.W.FORDHAM, P.C.RAMACHANDRAN, A.M.FRIEDMAN, J.SULLIVAN: A comparison of citrate and bleomycin complexes of lanthanides and actinides in s-180 tumor localisation.
J. Nucl. Med. 15: 526 (1974) (Abstr.)
92. RENAULT, H., J.RAPIN, L.WICART: La chelation de divers cations radioactifs par certains polypeptides, utilisée, comme methode de marquage. Application a la bléomycine.
C. R. Acad. Sc. Paris 273: 2013 (1971)
93. ROTH, J.A., F.R.EILBER, L.R.BENNETT, D.L.MORTON: Radionuclide photoscanning. Usefulness in preoperative evaluation of melanoma patients.
Arch. Surg. 110: 1211 (1975)
94. RYO, U.Y., R.D.ICE, J.D.JONES, W.H.BEIERWALTES: Relative tissue distribution of radioactivity in rats with endocrine autonomous breast carcinoma after H 3-, Tc 99m- and Cu 64-bleomycin.
J. Nucl. Med. 16: 127 (1975)
95. SAMMELS, M.L., P.Y.HOLOYE, D.E.JOHNSON: Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia.
Cancer 36: 318 (1975)
96. SASAKI, M., M.MORI, M.OSHIMURA: Chromosome banding patterns in Ehrlich and Yoshida tumors.
J. Natl. Cancer Inst. 52: 1307 (1974)

97. SCHEER, K.E., G.VAN KAICK: Szintigraphie, Computertomographie und Ultraschall-Echographie im klinischen Vergleich.
In: "Nuklearmedizin - klinische Bedeutung, Diagnostik und Therapie" (H.A.E. Schmidt und J. Ortiz Berocal eds.) p. 150, Schattauer, Stuttgart 1979
98. SILBERSTEIN, E.B.: Cancer diagnosis. The role of tumor-imaging radiopharmaceuticals.
Amer. J. Med. 60: 226 (1976)
99. SILVERSTEIN, M.J., R.C.VERMA, L.GREENFIELD, D.L.MORTON: Indium 111-bleomycin breast and axilla imaging.
Cancer 37: 36 (1976)
100. SILVERSTEIN, M.J., R.C.VERMA, J.J.TOUYA, L.R.BENNETT, D.L.MORTON: Bleomycin-In 111 scanning: a new technique for detecting subclinical metastatic cancer.
Surg. Forum 24: 129 (1973)
101. STATISTISCHES BUNDESAMT: Meldungen über Todesursachen der Gestorbenen und erkennbare Fehlbildungen bei Neugeborenen.
W. Kohlhammer Bd. 18, 1974
102. SULLIVAN, J.C., A.M.FRIEDMAN, G.V.RAYUDU, E.W.FORDHAM, P.C.RAMACHANDRAN: Tumor localization studies with radioactive lanthanide and actinide complexes.
Int. J. Nucl. Med. Biol. 2: 44 (1975)
103. SWARTZENDRUBER, D., B.NELSON, R.L.HAYES: Gallium 67 localization in lysosomal like granules of leukemic and nonleukemic murine tissues.
J. Natl. Cancer Inst. 46: 941 (1971)
104. THAKUR, M.L.: Gallium 67 and indium 111 radiopharmaceuticals.
Int. J. Appl. Rad. Isot. 28: 183 (1977)
105. TRAGL, K.H., P.PILS, P.ANGELBERGER, R.HRUBY, H.IMHOF: Bleomycin als Trägersubstanz für Technetium 99m in der Tumordiagnostik.
Wien. Klin. Wochenschr. 87: 308 (1975)
106. TRUHAUT, R., H.RENAULT, J.R.CLAUDE, M.RUDLER: Use of Co 57-bleomycin in the diagnosis of tumors.
In: "Drug interference and drug measurement in clinical chemistry" (G. Siest, D.S. Young eds.) p. 193, Karger, Basel 1976
107. UGOLOTTI, G.: Progres dans le diagnostic radioisotopiques des tumeurs.
J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 56: (Suppl 1) 382 (1975)

108. UMEZAWA, H.: Chemie und Wirkungsmechanismus von Bleomycin.
In: "Bleomycin, experimentelle Grundlagen und erste klinische Ergebnisse" (W. Wilmanns ed.), p. 11, Stuttgart 1975
109. UMEZAWA, H., M. ISHIZUKA, S. HORI et. al.: The distribution of H 3-bleomycin in mouse tissue.
J. Antibiot. 21: 638 (1968)
110. UMEZAWA, H., K. MAEDA, TAKENCHI, Y. OKAMI: New antibiotics, bleomycin A and B.
J. Antibiot. 19: 200 (1966)
111. UMEZAWA, H., Y. SUHARA, T. TAKITA, K. MAEDA: Purification of bleomycin.
J. Antibiot. 19: 210 (1966)
112. VAILLANT, G., A. BERTRAND, J. P. NOUEL: Intér et de la bléomycine marquée au cobalt 57 dans le diagnostic des images rondes pulmonaires.
J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 56: (Suppl. 1), 380 (1975)
113. VAN DE POLL, M. A., A. VERSLUIS, J. J. RASKER, H. JURJENS, M. G. WOLDRING: Labelling of bleomycin with cobalt 57, indium 111, technetium 99m, mercury 197, lead 203 and copper 67.
Nucl.-Med. 15: 86 (1976)
114. VOS, C. M., G. WESTERA, P. J. VAN DER JAGT, B. VAN ZANTEN: The effect of dose loading and of double labelling with Co 57 and I 125 on the tissue distribution in animals.
Eur. J. Nucl. Med. 4: 393 (1979)
115. WINCHELL, H. S.: Mechanism for localization of radiopharmaceuticals in neoplasms.
Semin. Nucl. Med. 6: 371 (1976)
116. WOOLFENDEN, J. M., A. D. WAXMAN, P. J. DISAIA, J. K. SIEMSEN: Evaluation of carcinoma of the cervix using In 111-bleomycin.
Obstet. Gynecol. 46: 347 (1975)
117. ZIMMERMANN, M., T. HALE: Verteilungsstudie mit Co 57-, Cr 51-, In 111- und Tc 99m-Bleomycin in Mäusen mit einem soliden Ehrlich-Karzinom.
Nucl.-Med. 15: 176 (1976)
118. ZUM WINKEL, K.: Nuklearmedizin.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1975

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Haubold für das freundlicherweise überlassene Thema, sowie für die vielen Anregungen und Ratschläge verbunden mit einer stetigen Hilfsbereitschaft während der experimentellen Arbeit als auch bei der Abfassung der Dissertation.

Weiterhin möchte ich allen danken, die mir Unterstützung zukommen ließen. Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Dipl. Chem. E. Schulz für die Präparation der Radiopharmaka.

7. Lebenslauf

12.10.51 in Coesfeld-Kirchspiel geboren
Vater: Bernhard Sueck, Landwirt
Mutter: Elisabeth Sueck, geb. Gerwert

1.04.58 - 31.03.66 Kath. Volksschule, Coesfeld-Goxel

1.04.66 - 31.03.69 Buchdruckerlehre, Fa. J. Fleißig, Coesfeld

1.04.69 - 31.08.70 Buchdruckergehilfe bei der gleichen Fa.

1.08.68 - 10.07.70 Berufsaufbauschule in Abendform, Coesfeld

1.08.70 - 31.06.71 Fachoberschule Kl. 12, Coesfeld

1.07.71 - 31.10.71 Buchdruckergehilfe, Fa. J. Fleißig

1.11.71 - 31.12.73 Berlin-Kolleg, Berlin-Schöneberg

14.12.73 Abitur

1.01.74 - 31.03.74 Buchdruckergehilfe Fa. Perthel, Berlin

1.04.74 - 02.06.80 Medizinstudium, FU Berlin

26.03.76 Ärztl. Vorprüfung

31.03.77 Erster Abschnitt der Ärztl. Prüfung

15.03.79 Zweiter Abschnitt der Ärztl. Prüfung

02.06.80 Dritter Abschnitt der Ärztl. Prüfung

03.06.80 Approbation als Arzt

9.06.80 - 05.07.81 Ass.-Arzt, chir. Abtl. St.-Marien-Hospital,
Ahaus

seit 06.07.81 Grundwehrdienst als Stabsarzt
St.-Barbara-Kaserne, Dülmen

Familienstand: verh., 3 Kinder

